

AS ANEMIAS HIPOCRÔMICAS E SEU TRATAMENTO

PEDRO JANNINI

Médico Interno da 2.^a M. H. Enfermaria do Prof. Rubião Meira. — Assistente do ambulatório de pele e sífilis da Policlínica. Serviço do Dr. H. Cerruti

Dos ramos da ciência médica, que, nestes ultimos decênios, tomaram um grande e decidido surto destaca-se a hematologia. Com efeito, nesse terreno foram de maior vulto as novas aquisições suscetíveis de levar a um conhecimento mais íntimo e profundo do fenómeno da hematopoiese. As novas pesquisas chegaram a determinar resultados práticos de grande alcance, pois um certo numero de moléstias, cujo prognóstico era, outróra, fatal, assumiram agora, à luz dos novos conhecimentos, aspectos mais benignos.

Os novos caminhos abertos pelos pesquisadores sugeriram processos terapêuticos que melhoraram consideravelmente o prognóstico de um sem numero de enfermos cujo mal, outróra, tendia para um fim irremediavelmente fatal. E' o que aconteceu, por exemplo, com a anemia perniciosa cuja gravidade foi enormemente atenuada mercê das conclusões da moderna hematologia.

Note-se que dentro de sua órbita, os diversos ramos da hematologia não tomaram, em absoluto, um desenvolvimento uniforme. Em alguns de seus departamentos as pesquisas foram mais intensas e de mais promissores resultados como no caso do estudo dos glóbulos vermelhos, graças à descoberta da patogenia de muitos estados anêmicos.

O nosso fito, no presente trabalho, é fazer ligeiras considerações sobre as anemias de um modo geral e depois discutir a questão do tratamento das anemias hipocrômicas ou ferroprivas.

Conceito do eritrônio: Considerando, particularmente, os eritrócitos, eles teem sua individualidade fisiológica cuja principal função é o transporte de oxigênio aos tecidos. Esses mesmos elementos teem seu ponto de formação nos ninhos de eritroblastos que se acham localizados nos divertículos sinusóides dos órgãos hematopoiéticos, e, na idade adulta, exclusivamente na medúla óssea. Portanto os eritrócitos e seus precursores na medúla óssea poderiam ser considerados como um todo, como um verdadeiro órgão cuja principal função é a de transporte de oxigênio. Pois bem, é a esse conjunto, eritrócitos circulantes no sangue periférico e seus precursores na medúla óssea que Boycott em 1929 (1) denominou de "erythron" acentuando

assim essa estreita relação entre o tecido eritroblástico da medúla óssea e os eritrócitos do sangue circulante.

A própria patologia nos confirma essa estreita relação: muitos estados mórbidos, com comprometimento do tecido eritroblástico tem a sua repercussão imediata nos glóbulos vermelhos circulantes. Basta citar os processos infecciosos com inibição da eritropoiese e consequente diminuição dos eritrócitos circulantes; certas afeções que atingem unicamente o contingente eritroblástico como as policitemias, eritretrias, etc..

Considerando como um todo, o eritrônio é um órgão muito maior do que o fígado. O seu tecido intersticial é, no sangue periférico, o plasma e na medúla óssea são a gordura e as células do retículo.

Assim como existe uma patologia do rim, ou melhor, do nefrônio,, por exemplo, assim também poderemos falar de patologia do eritrônio, pois, do mesmo modo que em outros órgãos, o eritrônio pôde sofrer um incremento ou uma diminuição de sua função, ser removido em parte e, também, pôde ser a séde do início de processos mórbidos, como dissémos ha pouco.

O eritrônio difere de outros órgãos como o rim, fígado, por exemplo, devido ao fato de que a obtenção de amostras do mesmo é muito facil, de modo que, em qualquer processo mórbido, poderemos estudá-lo verificando as modificações que nele se passam, processo esse que não pode ser feito com a mesma facilidade relativamente aos outros órgãos, cuja função poderemos estudar ou saber quasi que, sómente, por meios indiretos.

Interessante é a comparação feita por WITTS (2), do eritrônio. Esse autôr comparou o eritrônio à pele cujas diferentes camadas, (stratum germinativum, mucosum, granulosum, lucidum e corneum) seriam correspondentes aos diferentes estádios por que passa o eritroblasto até o eritrócito o qual, do mesmo modo que a camada cornea formada por componente de tecido involuido, seria também um elemento involuido mas, fisiologicamente ativo. De fato, o eritrócito é uma célula, sinão morta, em vias de degeneração, pois já perdeu o seu componente principal que é o núcleo.

O eritrônio varia quanto ao seu tamanho, de acôrdo com as diferentes idades; ele diminue à medida que a idade avança. Na criança, a medúla óssea funcionante atinge todos os ossos longos (epífises e diáfises) e ossos chatos do crâneo. Com o correr dos anos ha uma diminuição dessa medúla funcionante (vermelha) que vae se tornando amarela pela transformação das células aí existentes em células adiposas para quando chegar na velhice, mais ou menos 70 anos, ela se transformar em medúla cinzenta. Fato interessante é que essa involução se faz de uma maneira centrípeta (PONFIK e NEUMANN (3-4)) e simétricamente em ambos os lados do corpo. De um modo geral, desaparece a médula ativa das epífises dos ossos longos da perna e diáfise dos ossos longos dos membros superiores, desaparecimento

esse, gradativo, de modo que aos 15 anos de idade existe, normalmente, medúla ativa sómente nas vértebras, costelas, externo, crâneo, osso inominado e extremidades proximais dos ossos longos dos braços e pernas. E' a esse fenómeno que se dá o nome de "convergência troncular da hematopoiese".

Quando, por um motivo qualquer, o organismo necessita maior quantidade de eritrocítos do que o normal, a medúla amarela adquire novamente a sua atividade eritropoiética transformando-se em medúla vermelha graças às células reticulares que aí se encontram em estágio potencial e aos divertículos sinusóides vestigiários; é a hiperplasia do eritrônio. O contrario, isto é, a hipoplasia e mesmo a aplasia pode ser verificado.

E' conveniente assinalarmos que consideraremos sómente a parte referente aos glóbulos vermelhos deixando de lado, os brancos (granulocitos, parte dos monocitos), plaquetas, elementos esses que são formados, também, pela medúla óssea.

Eritropoiese: Embora, como dissemos ha pouco, na medúla óssea se formem os granulocítos, parte dos monocítos, e os eritrocítos, consideraremos neste trabalho sómente a gênese dos eritrocítos ou eritropoiese por ser o que nos interessa no momento.

Os glóbulos vermelhos são formados em diferentes órgãos no início da vida mas, à medida que a idade avança, certos pontos de formação desses elementos perdem essa função ficando exclusivamente reservada, na idade adulta, para a medúla óssea, no homem.

Convem assinalar que nos outros mamíferos, segundo estudos de ORIA, (51) persistem os eritrônios esplênicôs durante toda a vida extra uterina.

No início da vida intra uterina o embrião apresenta 3 camadas: ectoderma, endoderma e mesoderma. Pois bem, já no saco vitelino, no mesoderma especializado com o nome de angioblasto, umas certas células mesenquimais se diferenciam adquirindo função geradora de células angioblásticas: formam-se verdadeiros ninhos de células constituindo as ilhotas de Wolf, circundadas por essas células que adquiririam carater endotelial e que constituem, posteriormente, o endotélio dos vasos dos órgãos hematopoiéticos; as células que permanecem envoltas por esse endotélio vão dar origem aos elementos vermelhos do sangue. Antes do aparecimento do fígado no embrião, esses elementos vermelhos são constituídos exclusivamente por megaloblastos: é a gênese megaloblástica. Depois, com o aparecimento daquele órgão a gênese megaloblástica é substituída pela eritroblástica que assim permanece durante toda a vida. Entretanto, é sabido que no fígado, durante algum tempo, permanecem vestígios da eritropoiese megaloblástica, vestígios esses transportados pela veia vitelina que vae ter ao fígado nesse período.

Os elementos vermelhos do sangue pois, são formados por dentro desse endotélio caindo logo na circulação — é a gênese intra vas-

cular em oposição aos elementos brancos (granulocitos, plaquetas, etc.) que são formados por fóra desses capilares e que, por um movimento ameboide atravessam a parede desses mesmos capilares caindo na circulação — é a gênese extra-vascular.

O fígado e o baço desempenham a função eritropoietica até mais ou menos o terceiro mês da vida intra uterina para o primeiro e até o sétimo ao oitavo mês para o segundo; depois, com o aparecimento da função hematopoiética da medúla dos ossos, aqueles órgãos deixam essa função: o fígado deixa de produzir elementos sanguíneos e o baço vae se encarregando, por assim dizer, sómente da produção dos linfócitos. Fica então, como órgão eritropoiético por excelencia, a medúla óssea.

A evolução das células mesenquimais para os eritrócitos, se faz de uma maneira coordenada passando por diversas étapas e evoluindo sincrônicamente o citoplasma e o núcleo até a célula final-eritrócito. Para que se processe essa evolução vários fatores interveem, uns, aumentando ou excitando a multiplicação das células primitivas (fatôres excitantes ou cito evolutivos), outros, provocando o amadurecimento do citoplasma e do núcleo (fatôres de maturação). A falta de um dos fatôres de maturação, por exemplo, irá trazer perturbações relativamente ao amadurecimento das células de modo que poderemos observar a falta de paralelismo entre o amadurecimento do citoplasma e do núcleo constituindo o que se chama "anaplasia", fáto esse muito importante porque frequentemente encontramos-lo nas anemias de carência.

Os órgãos, que nos primórdios da vida intra uterina, tinham função eritropoiética, podem, em determinado momento, adquiri-la novamente graças à totipotencialidade das células mesenquimais que aí permanecem. E' o que se nota em muitos estádios patológicos (leucemias, eritremias, etc.) onde verificamos focos de eritropoiese ou leucopoiese no fígado, baço, rim, etc..

Essas células que possuem tal potencialidade funcional receberam de varios autôres diferentes nomes: no fígado são as chamadas células de Küpfer, células migrantes em repouso (Maximow), clasmatocitos de Ranvier, células adventicias de Marchand, hemohistioblasto de Ferrata, etc. (5-6). O fáto da presença de nomes diversos é devido a esses autôres terem estudado diferentes setôres do organismo onde essas células adquirem propriedades diferentes de acôrdo com o órgão ou setôr. Entretanto, em conjunto, elas nada mais são que células de um sistema totipotente a que KYONO e ASCHOFF deram o nome de "sistema retículo endotelial" (5-6).

Da célula mesenquimal indiferente, totipotente, hemohistioblasto segundo a nomenclatura de FERRATA deriva, precocemente, o hemocitoblasto cuja função, como o próprio nome indíca, é a de produzir unica e exclusivamente as células do sangue.

Seria de conveniência que fizéssemos agora uma ligeira pausa e considerássemos alguns pontos importantes cuja lembrança seria de muita utilidade para termos sempre em mente as diferentes fases pelas quais passa o progenitôr das hemátias até o seu estágio adulto, etapas essas, cuja nomenclatura, para quem pouco leu sobre o assunto sempre trás alguma confusão.

E' de importancia saber-se, em primeiro lugar, que as células vermelhas ou hemátias, acidófilas devido a sua hemoglobina e anucleadas, derivam de elementos cujo citoplasma é basófilo e provido de núcleo. À medida que esses elementos primordiais da série vermelha vão amadurecendo verificam-se modificações no citoplasma e no núcleo, que se fazem de maneira sincrônica, isto é, a evolução do núcleo se processa juntamente com as modificações do citoplasma. O que se verifica é o seguinte: para o lado do núcleo a cromatina, que a principio é muito delgada, à medida que vae evoluindo vae se espessando até ser constituída por blocos espessos, grandes, separados por espaços claros para depois confluirem, formando um bloco único menor, constituindo a picnose nuclear e finalmente ser eliminado do citoplasma por cariorexis, kariolise ou expulsão total.

As modificações que se passam no citoplasma, dizem respeito quasi que exclusivamente à hemoglobinação do mesmo, de modo que a célula, inicialmente basófila, passa a ser acidófila. Pois bem, a assincronia entre a evolução do núcleo e do citoplasma, por exemplo a presença de uma célula cujo núcleo é quasi picnotico e o citoplasma ainda conserva-se basófilo, constitue a chamada anaplasia cujo conhecimento é importante principalmente quando se estudam as anemias de carência.

Como a nomenclatura das diferentes fases por que passa a hemátia até o seu estágio final refere-se sómente ao citoplasma e como também, a parte morfológica desses mesmos elementos pouco nos interessa no momento, consideraremos então, sómente essas modificações citoplasmáticas que, em resumo, como já foi dito, dizem respeito à hemoglobinação do glóbulo vermelho.

Voltando agora ao ponto em que tínhamos parado: do hemocitoblasto (FERRATA) ou mieloblasto (NAEGELI) (7) ou "primitive stem cell" (SABIN, DOAN e CUNNINGHAM) (8), passamos para o proeritroblasto que, como o nome indica, é uma célula geradora de eritrocitos. Fato interessante que se observa nessa fase é a chamada basofilia paradoxal de FERRATA (6) pois, como dissemos, uma célula da série vermelha é tanto mais acidófila quanto mais madura: entretanto aqui o que se passa é justamente o contrario porque o proeritroblasto que é mais maduro, é mais basófilo que a célula mais jovem de onde deriva — hemocitoblasto. Do proeritroblasto passamos para o eritroblasto basófilo cujo nome é devido, como se depreende, da basofilia do citoplasma; posteriormente a esse estágio, a célula vermelha vae adquirindo afinidade pelos corantes ácidos devido a hemoglobina, de modo que nessa outra fase, existe uma dupla afinidade: para as cores ácidas e básicas recebendo então a nova célula o nome de eri-

troblasto policromático ou policromatófilo. Posteriormente, ainda, pela contínua hemoglobinação, desaparece a afinidade pelas côres básicas e a célula torna-se, então, um eritroblasto ortocromático que, perdendo o núcleo, transforma-se em reticulócito devido ao aparecimento de uma substância no seu interior, corável pelos corantes vitais e finalmente, temos a hemátia ou eritrocito maduro, célula acidófila, contendo somente hemoglobina, e destituída de núcleo.

Em resumo, as diferentes fases pelas quais passam os eritrocitos até o seu estágio final são: hemocitoblasto — proeritroblasto — eritroblasto basófilo — eritroblasto policromático — eritroblasto ortocromático — reticulócito — hemátia.

O quadro da pag. seguinte retirado do livro de Varela (Hematologia clínica) é muito elucidativo.

Os autores americanos e ingleses adotam a seguinte terminologia para esses diferentes estádios:

Hemocitoblasto	"myeloblast"
Proeritroblasto	"megaloblast"
Eritroblasto basófilo	"early erythroblast" (erit. precoce)
Eritroblasto policromático	"late erythroblast" (erit tardio)
Eritroblasto ortocromático	"normoblast"
Reticulócito	"reticulocyte"
Hemátia ou eritrocito	"erythrocyte"

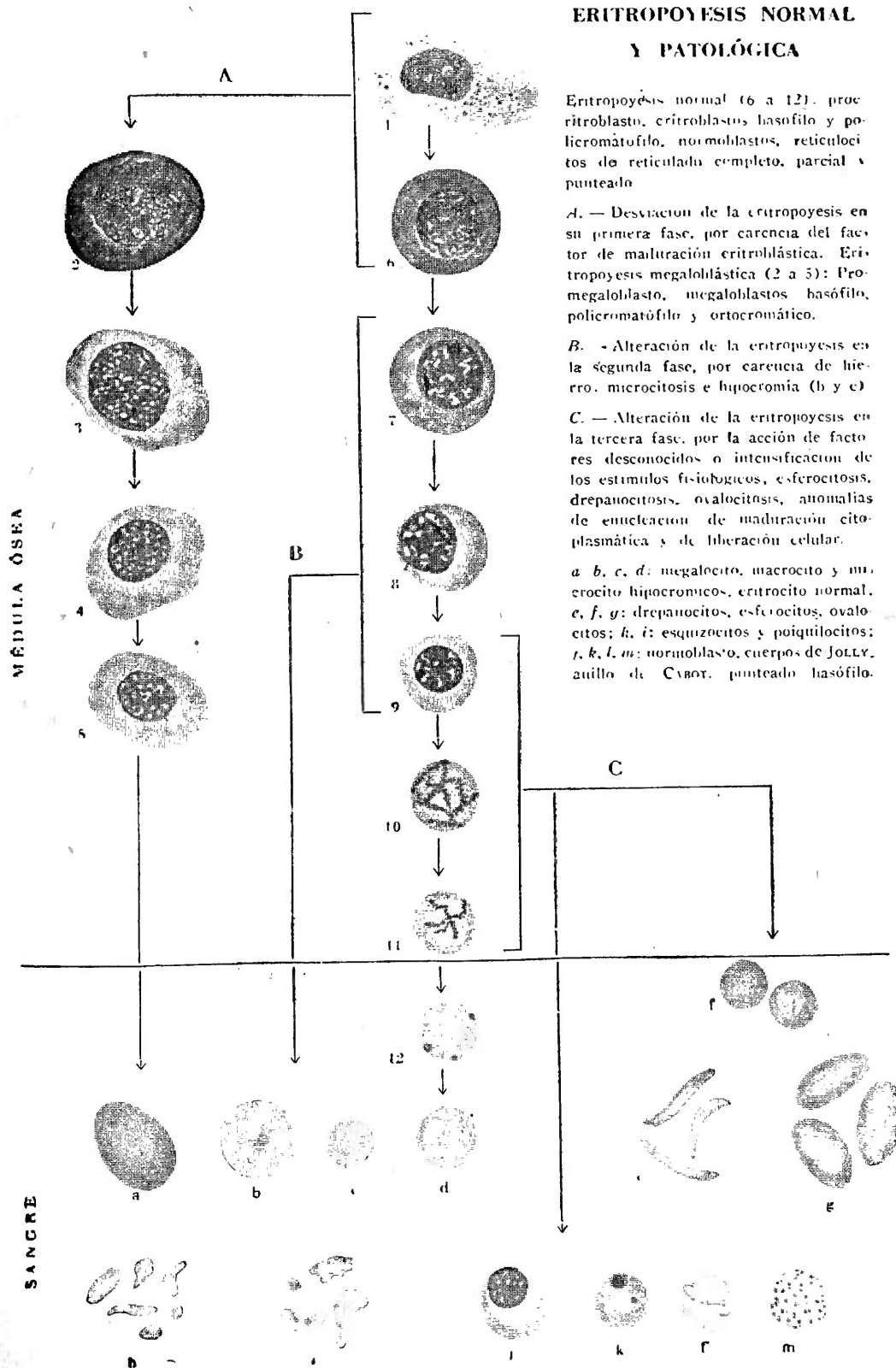
Nas 3 primeiras fases, isto é, proeritroblasto, eritroblasto basófilo e eritroblasto policromatófilo de 1.^a geração, existe divisão cariocinética ao passo que do eritroblasto policromatófilo, na sua segunda geração, até a hemátia não se observa mais a cariocinese.

Nessas diferentes fases é que agem os diversos fatores já mencionados: uns, que excitam a eritropoiese (fatores de excitação ou cito evolutivos) e outros que agem sobre a maturação desses elementos.

Convem assinalar que os americanos chamam de normoblasto o eritroblasto ortocromático.

Antes de tratarmos dos diferentes fatores que influem sobre a eritropoiese- vamos esquematizá-los da seguinte maneira:

Fatores	excitação	<ul style="list-style-type: none"> { anoxia anóxica ou { anoxia anoxêmica { Ferro (?)
	maturação	<ul style="list-style-type: none"> { F. M. E. { Cobre { Cobalto { Aminoácidos { Vitamina C { Complexo vitamínico B { Tiroxina { Ferro { Manganês { Germânium { Vanádium



Dos diferentes fatores que influem sobre a evolução normal dos eritroblastos até o seu estágio adulto — hemátia — citaremos, em primeiro lugar, os de excitação, deixando os de maturação para quando tratarmos da segunda fase da eritropoiese.

Dos fatores citoevolutivos, o mais importante e o melhor conhecido é a anoxia ou anóxica ou anoxia anoxêmica dos órgãos hematopoiéticos. De um modo geral, podemos dizer que todas as vês em que houver diminuição da tensão de oxigênio no sangue, como por exemplo, nas elevadas altitudes, em certos estádios mórbidos como a moléstia de Ayerza, existe uma hiperplasia medular em relação à série vermelha e conseqüentemente aumento do numero de hemátias no sangue periférico: são as chamadas poliglobulias. Este fato explica um achado na medula óssea, interessante e até certo ponto paradoxal, em muitos estados anêmicos. É comum encontrar-se, em casos de anemias hipocrômicas com grande baixa da taxa de hemoglobina e dos glóbulos vermelhos, a medula óssea fortemente hiperplásica relativamente à série vermelha. Explica-se esse fato pela anoxia pois havendo taxa muito baixa de hemoglobina, a quantidade de oxigênio é diminuída no sangue periférico e essa diminuição é um ótimo excitante da medula óssea que responde com uma hiperplasia da série vermelha.

Segundo alguns autores, o ferro é também excitante de eritropoiese além do seu papel de maturação dos elementos da série vermelha (formação de hemoglobina). Casos de anemia hipocrômica com pequeno numero de glóbulos vermelhos, quando tratados pelo ferro, melhoram consideravelmente voltando a hemoglobina e o numero dos glóbulos vermelhos ao seu normal, o que parece confirmar o papel excitante do ferro.

As 3 fases (9) em que se divide a eritropoiese são denominadas diferentemente: assim, a primeira é a chamada fase de eritrogênese e maturação do proeritroblasto; a segunda é a fase de maturação do eritroblasto e finalmente a terceira é a fase da eritrogênese definitiva com a conseqüente emigração das hemátias para o sangue periférico.

Vejam, separadamente, cada uma dessas fases:

1) *Fase de eritrogênese e maturação do proeritroblasto*: Esta fase compreende a evolução da célula mesenquimal até o eritroblasto basófilo. O mais conhecido dos fatores que influem nesta fase é o principio anti-anêmico pernicioso, fração G. de Cohn ou ainda, também chamado fator de maturação eritoblástica (F. M. E.) (9). A falta desse fator provoca uma profunda modificação da eritropoiese dando, como consequencia, a produção de elementos maiores que os proeritroblastos, de núcleo mais esponjoso e no sangue periférico irão aparecer elementos maiores que os normais. É o que sucede na anemia perniciosa. É a esse fenómeno, isto é, proliferação desses novos elementos que normalmente sómente se encontram raros na medula óssea de criança que se chama gênese megaloblástica. Se-

gundo FERRATA, essa proliferação megaloblástica é normal no embrião antes do aparecimento do fígado, isto é, na fase pre-hepática.

O F. M. E. ou princípio anti anêmico pernicioso é formado, segundo a concepção de CASTLE (1-10) pela união de dois fatores que são, o fator extrínseco de Castle encontrado em muitos alimentos e o fator intrínseco produzido na mucosa do duodêno e do estômago. A união desses dois fatores, como dissémos, irá produzir o princípio anti anêmico pernicioso que é armazenado no fígado e que, à medida das necessidades, é fornecido à medúla óssea, para a produção da eritropoiese normal.

A falta dessa fração G. de Cohn é que produz a anemia perniciosa. Há casos em que poderemos ter, não a falta, mas a deficiência do F. M. E. como sucede todas as vês em que houver diminuição de produção do mesmo ou deficiência de absorção de um dos seus componentes. Assim por exemplo, poderemos ter deficiência desse princípio nos processos de gastrites, gastroenterites, hipoalimentação, processos hepáticos (hepatites, cancer, cirrose hepática, etc.) em que ha diminuição, por parte do fígado, da capacidade de absorção e armazenamento desse mesmo princípio.

É preciso não confundir o megaloblasto da escola de Ferrata com o das escolas americanas. Segundo FERRATA e sua escola, o megaloblasto é encontrado normalmente na fase pre-hepática do embrião e normalmente, mas raramente, na medúla óssea da criança como foi visto por nós em recente trabalho (11). Patologicamente essa célula é encontrada na anemia perniciosa e em algumas formas de eritemia. Os americanos chamam de megaloblasto ao proeritroblasto e daí a confusão reinante para quem, pela primeira vês, põe-se em contato com tal assunto.

Outra confusão que também não deve ser feita é entre o princípio anti anêmico pernicioso e o princípio anti anêmico secundário ou fração de Whipple (12); são dois princípios completamente diferentes, quer do ponto de vista físico-químico, quer do ponto de vista biológico e terapêutico.

O primeiro — princípio anti anêmico pernicioso — age somente sobre as anemias macrocíticas de um modo geral, é solúvel no alcool a 70%, relativamente resistente ao calor (90 a 95° durante 30 a 60'), solúvel na agua, fenol, glicerol, clorofórmio, precipita-se no alcool fosfotúngstico e com sal de Reinecke. O segundo, — fração de Whipple — que também existe no fígado, age única e exclusivamente sobre as anemias hipocrômicas, é insolúvel no alcool a 70%, solúvel na agua e no alcool em baixa concentração, insolúvel no eter, e em grande parte dos solventes orgânicos.

A segunda fase é a chamada fase de maturação do eritroblasto: que compreende, do eritroblasto basófilo ao policromatófilo inclusive. Nesta fase ainda ha mitoses e, ao mesmo tempo que se processam essas mitoses, aparecem processos que tem por fim trazer o amadurecimento, principalmente do citoplasma do eritroblasto.

A existência das mitoses nestas duas primeiras fases é de grande importancia pois é pelo seu estudo que fazemos a curva cariológica de INTROZZI e FIESCHI (13) para se avaliar da capacidade de excitação eritropoiética ou capacidade eritrocito evolutiva da medúla óssea.

Alem das modificações nucleares que se processam nesta fase e que para nós têm relativamente pouca importancia, verificam-se modificações para o lado do citoplasma sendo a formação da hemoglobina a que mais nos chama a atenção. Os elementos, à medida que vão evoluindo para o estágio adulto vão adquirindo maior quantidade de hemoglobina até a sua completa saturação. Dos fatores mais importantes para a maturação desses elementos, nesta fase, poderemos citar: cobre, cobalto, aminoácidos, vitamina C, complexo vitamínico B, tiroxina e ferro.

Cobre: Quanto ao papel verdadeiro que ele exerce sobre as anemias, nada está perfeitamente assentado mas parece, pelas experiências que se tem feito que ele age exclusivamente como catalisador sobre a síntese da hemoglobina ou libertando o ferro do fígado ou então, convertendo o ferro armazenado em uma forma química adequada para a sua introdução na molécula de hemoglobina. Ele não possui nenhuma ação sobre a absorção do ferro.

Interessante é o fato de que os moluscos e artrópodos possuem um pigmento respiratório que contem cobre — hemocianina (30) — cuja função é identica à da hemoglobina. Este pigmento contem cobre mais ou menos na mesma porcentagem em que o ferro entra na constituição da hemoglobina (0,34%).

FROST e ELVEHJEN (14) demonstraram que, quando se alimenta um animal tornado anêmico por sangrias repetidas, somente com leite, não ha elevação da taxa de hemoglobina nem dos glóbulos vermelhos o que somente se verifica quando a essa dieta se juntarem traços de cobre.

ELVEHJEN e SHERMAN (15) fizeram mais ou menos a mesma experiência que os autores anteriores verificando que o ferro puro, administrado a ratos anêmicos com dieta láctea exclusiva, depositava-se no fígado e baço e não havia aumento de hemoglobina; a administração de cobre a esses animais juntamente com a dieta aumentou a hemoglobina e diminuiu os depósitos de ferro acima assinalados.

Raramente verifica-se deficiência desse metal na alimentação porque quasi todos os alimentos o contem em quantidade suficiente para as necessidades orgânicas.

Dos alimentos ricos em cobre, poderemos citar: fígado, chocolate, castanha, do Pará, melado, cogumelo, nozes, farelo de trigo, germe trigo. Alimentos que contem em menor proporção: maçã, repólho, cenoura, uva, "Grape fruit", limão, alface, cebola, laranja, tangerina, tomate, melão d'agua, etc.

Cobalto: Na Nova Zelandia, Austrália, Flórida, alguns países do Atlantico Sul, etc., conhece-se, ha muito tempo, uma moléstia que atinge somente carneiros e gatos, conhecida por varios nomes (coast

disease, bush sickness, wasting disease etc.) e cujo quadro hematológico é o de uma anemia microcítica hipocrômica. Como muitos desses animais não melhoravam com a ferroterapia procurou-se a causa dessa anemia examinando-se o solo. O exame revelou, nessa zona uma deficiência de cobalto no solo que foi considerada como a responsável por essa moléstia, pois que a administração desse mineral aos animais doentes e que não respondiam à ferroterapia, curava completamente a enfermidade.

WALTNER e WALTNER (16) administrando cobalto a ratos conseguiram produzir policitemia sendo esse mesmo fato confirmado por ORTEN (19) que também mostrou haver aumento do volume de células sem modificações do volume do plasma. Este último autor verificou, administrando cobalto a ratos adultos ou jovens, uma reticulocitose no quarto dia e um estado policitemico no fim de 6 semanas. ORTEN acredita que a policitemia pelo cobalto é devida a um aumento da hemoglobina e glóbulos vermelhos e não a uma diminuída destruição desses últimos.

Segundo BARRON e BARRON (17) o cobalto inibiria a função respiratória dos glóbulos vermelhos imaturos na medula óssea, que passariam então, em maior quantidade, para a corrente circulatória resultando daí a policitemia.

FROST (18) e colaboradores concluem em trabalho por eles realizado que a falta de dados certos quanto à ação do cobalto é devida, ou à falta de especificidade de sua ação ou ao inevitável cobalto de sua dieta experimental que provavelmente supriria as necessidades orgânicas, falseando dessa maneira os resultados.

Pelo exposto verifica-se que, embora pareça ter o cobalto alguma ação sobre a hematogênese, nada está completamente esclarecido.

Amino ácidos: Dos amino ácidos tidos como responsáveis por muitos estados anêmicos em que há deficiente formação de globina, constituinte da hemoglobina poderemos citar especialmente a glicina, ácido glutâmico, histidina, ácido aspártico, cistina, fenilalanina e prolina (20), amino ácidos esses que, como foi demonstrado em animais de experiência, elevam o nível da hemoglobina, fato este que não se observa se tratarmos esses mesmos animais somente com o ferro.

Vitamina C: É de conhecimento geral que a deficiência ou a falta de vitamina C produz o escorbuto acompanhado de uma anemia quase sempre mormocítica e algumas vezes macrocítica. Os autores referem que a administração de vegetais e frutas cura essa anemia juntamente com o escorbuto dando este fato como prova terapêutica da causa da anemia (vit C.).

METTIER, MINOT TOWNSEND (21) afirmam que, pelo menos em certos casos, a falta de vitamina C é a causa da anemia. Alimentaram seus pacientes com ferro e extrato de fígado mas sem vitamina C, não

notando a melhora da anemia; o acrescimo de vitamina C (sob a forma de suco de laranja ou polpa de fígado cru, alimentos esses ricos em vitamina C) tinha efeito notavel sobre a cura dessa anemia. Deve-se notar, entretanto, que o suco de laranja e outros alimentos usados por esses autôres conteem, alem da vitamina C, outros elementos como ferro, vitamina A e complexo B.

BARRON e BARRON (17-22) mostraram um papel importante da vitamina C na manutenção do nível eritrocítico fisiológico do sangue periférico: a policitemia que aparece quando se injeta sulfato de cobalto em coelhos deixa de existir si juntarmos ao sulfato de cobalto, a vitamina C.

LOZNER (23) não encontrou ação nenhuma da vitamina C sobre as anemias em 5 casos por ele experimentados. Tratava-se de 5 doentes com deficiência de vitamina C evidenciada pela dosagem do ácido ascórbico no plasma: 3 desses pacientes apresentavam sinais clínicos de escorbuto, um apresentava pelagra e outro anemia hipocrômica idiopática. Esse A. administrou ferro e dieta com baixo teor de vitamina C e complexo B. Pois bem, a melhora em 4 pacientes se deu espontaneamente ou em resposta ao ferro pelo que o autor conclue que a regeneração hemoglobínica pôde ocorrer na presença de ácido ascórbico reduzido no plasma.

Outro fato digno de nota é o seguinte: a deficiência dietética de vitamina C somente, em um individuo são, produz o escorbuto sem qualquer sinal de anemia, mesmo que se produzam sangrias repetidas chegando a um total de 6.000 cc como já foi demonstrado. O que parece certo é que a anemia quando presente no escorbuto é devida não somente ao estado de hiponutrição que geralmente se encontra nesses individuos como também às hemorragias repetidas que nessa moléstia se verificam, acompanhadas de uma queda do estado geral.

Recentemente LOZNER (23) verificou que, em individuos com deficiência de vitamina C, a hemoglobina eleva-se ao nível normal espontaneamente ou com a ferroterapia sem a adição da vitamina C à dieta.

Pelo exposto, verificamos que fatos ha que mostram a eficiencia da vitamina C sobre a hematopoiese e outros fatos provam o contrario. Entretanto poderemos dizer que si a vitamina C tem alguma ação sobre a hematopoiese o seu mecanismo íntimo não é conhecido.

Complexo vitamínico B: Ao contrario do que sucede com a vitamina C, certos dos constituintes do complexo B teem influencia sobre a formação dos elementos vermelhos do sangue, principalmente piridodina — vitamina B₆ — que cura a anemia de animais alimentados com a dieta sem esse fator. STREET, COWGILL e ZIMMERMANN (24) obtiveram anemias graves em cães com dietas deficientes em vitamina B₆: verificaram o aparecimento dessa anemia 120 a 320 dias após o início da dieta que era prontamente melhorada com a administração dessa vitamina.

Além desse constituinte, a riboflavina, ácido nicotínico e, provavelmente, algum outro constituinte desse complexo podem ter ou terem mesmo ação sobre a hematopoiese.

Tiroxina: É comum observar-se a melhora de uma anemia de um mixedematoso pelo tratamento dessa moléstia com a tiroxina. Muitos autores afirmam que a tiroxina aumenta o metabolismo geral e, conseqüentemente, o dos órgãos hematopoiéticos advindo daí a melhora da anemia. Segundo afirma WINTROBE (25) quando se encontra anemia no mixedema esta é de leve gráo e a administração de tiróide não produz resposta reticulocitária. A anemia dos estados hipotiróideos é explicada, a maior parte das vês, por uma hipocloridria que geralmente acompanha esses estados hipofuncionais daquela glândula e que impede a absorção do fatôr extrínseco da alimentação (anemia macrocítica) ou do ferro (produção de anemia microcítica ou normocítica hipocrômica) ou de ambos (anemia macrocítica hipocrômica).

Quando a um hipotiróideo com anemia hipocrômica, administramos ferro juntamente com tiroxina, a volta da hemoglobina e glóbulos vermelhos ao nível normal é muito mais rápida do que si administrássemos somente tiróide. Em 53% dos casos de mixedema pode-se verificar acloridria além disso, é comum a anorexia, o que trás como conseqüência uma carência alimentar e portanto deficiência principalmente de fatôr extrínseco e ferro, resultando dahi, as anemias hipocrômicas ou as macrocíticas conforme a deficiência, como já foi citado.

Fração anti anêmica secundária ou fração de Whipple (26): WHIPPLE produziu anemia hipocrômica em cães fazendo-lhes sangrias repetidas. Alimentou-os depois, com uma fração de fígado insolúvel no alcool a 70% obtendo uma resposta hemoglobínica o que levou à conclusão de que esse efeito não era devido ao conteúdo em ferro desse princípio que aí se acha em estado ferroso mas sim ao proprio princípio insolúvel no alcool a 70%. Experiências feitas por outros autores chegaram a conclusões contrárias atribuindo esse efeito ao ferro contido nessa fração pois o tratamento somente com esse metal produzia uma melhora muito mais rápida.

Ferro: De todos estes fatôres o ferro é o mais importante visto ser um dos componentes primordiais da molécula de hemoglobina. A deficiência de ferro impede a formação de adequada quantidade de hemoglobina e como conseqüência as hemátias serão hipocoradas originando-se assim as anemias hipocrômicas. A quantidade total de ferro existente no organismo orça, mais ou menos, em 4 gramas sendo que mais de 3/4 partes encontram-se na molécula de hemoglobina donde se dedús a sua importância para a mesma. Visto serem as anemias hipocrômicas conseqüências da deficiência de ferro em sua grande maioria, poderemos deduzir de antemão, que todas as causas capazes de trazer perturbações para o lado do aproveitamento do ferro ingerido ou para o lado da formação de hemoglobina, origi-

narão essas anemias. Assim os processos do aparelho digestivo, as hemorragias, a hiponutrição, as verminoses, etc. etc.

A título de curiosidade apenas, citaremos além dos fatores já assinalados para a hematopoiese o manganês, germanium, vanadium que parecem ter alguma influência sobre a formação de hemoglobina e cujo mecanismo é desconhecido.

Vista em linhas gerais a segunda fase da eritropoiese e feitas algumas considerações sobre os fatores de maturação passaremos agora para a terceira fase, ou

Fase de eritrogênese definitiva e emigração do eritrocito: Como vimos, esta fase compreende o eritroblasto ortocromático, os reticulócitos e as hemátias. O eritroblasto ortocromático, quando não ha deficiência de nenhum fator de maturação, acha-se saturado de hemoglobina e com o seu núcleo picnótico pronto para ser eliminado. Eliminado o núcleo por cariorexis, cariólise ou expulsão total passaremos para o reticulócito que se encontra na porcentagem de 0,5 a 1,0% normalmente no sangue periférico para substituir as hemátias que constantemente são destruídas nos órgãos hematopoiéticos principalmente baço e fígado.

Seria interessante si fizéssemos algumas ligeiras considerações sobre esse elemento, visto que o exame para a sua pesquisa é acessível a qualquer médico não especializado e o seu estudo nos fornece dados importantíssimos principalmente quando se trata da terapêutica das anemias.

Os reticulócitos são hemátias jovens e cuja presença no sangue circulante nos dá a idéia da atividade eritropoiética da medula óssea. Quanto maior é a quantidade de reticulócitos no sangue periférico maior é a atividade dos órgãos hematopoiéticos. A sua pesquisa no sangue periférico é facilíma sendo conveniente repetirmos a técnica usada por nós, para a sua evidenciação. Repetiremos a técnica já descrita em trabalho anterior que fizemos em colobaração com o Dr. E. M. Russo (27). Após a punção da polpa digital e despresada a primeira gota de sangue, coloca-se numa lâmina uma segunda gota e logo após mistura-se essa gota com uma outra igual retirada por meio de um pequeno bastão de vidro, do corante vital, azul de cresil brilhante; fazem-se pequenos movimentos circulares com o proprio bastão de vidro procurando misturar o mais possível o corante com a gota de sangue, mistura esta que será, perfeita, quando adquirir uma cor vinhosa escura. Neste momento, então faz-se um esfregaço com o bordo de outra lâmina cuja técnica é por todos nós conhecida levando-se em conta apenas o ângulo formado pelas duas lâminas ao fazer o esfregaço que deve ser de, no maximo, 30 graus afim de se obter um esfregaço cujas hemátias sejam bem separadas facilitando desse modo a contagem das mesmas. Feito o esfregaço, cora-se pelos métodos comuns. (Leischmann, May Grünwald-Giemsa, etc.).

Como dissemos, os reticulócitos indicam um índice de atividade eritropoiética. Seria de conveniência lembrar que podemos ter re-

ticulocitoses fisiológica e irritativa. A primeira, é uma resposta normal da medula óssea seguida de aumento dos glóbulos vermelhos ao passo que a segunda é apenas uma irritação medular não seguida de aumento das hemátias. Este fato é importante ser conhecido para evitarmos interpretações errôneas considerando um medicamento como excitador da eritropoiése ou como antianêmico quando na realidade funciona apenas como elemento irritativo (arsenito de potássio sob a forma de Licor de Fowler segundo CASTLE e MINOT).

A atividade de um preparado sobre a cura das anemias é verificada principalmente pela resposta reticulocitária e aumento dos glóbulos vermelhos e hemoglobina conforme o medicamento considerado. O controle do efeito dos estratos hepáticos é verificado pela resposta reticulocitária existindo para isso fórmulas especiais que nos dão o valor ótimo da resposta à injeção intra muscular do estrato hepático. A mais conhecida é a fórmula citada por ISAACS e FRIEDMAN (28):

$$R = \frac{1 + 0,5 E_o}{82 - 22 E_o}$$

em que R é a resposta reticulocitária e E_o corresponde ao número inicial em milhões de glóbulos vermelhos por milímetro cúbico. Assim, si tivermos por exemplo um caso com 2.500.000 glóbulos vermelhos por milímetro cúbico inicialmente, o estrato hepático será considerado ótimo si uma unidade desse estrato administrada intramuscularmente produzir a seguinte resposta reticulocitária:

$$R = \frac{1 + 0,5 E_o}{82 - 22 E_o} = \frac{1 + 0,5 \cdot 2,5}{82 - 22 \cdot 2,5} = \frac{2,25}{27} = 12,0\%$$

Outra noção importante é a seguinte: si por hipótese, o estrato administrado no caso anterior der os 12% assinalados e si injetarmos depois um outro estrato hepático que der uma resposta maior do que a dada pelo primeiro, este segundo estrato é considerado melhor que o anterior. É a essa prova que se dá o nome de prova da “segunda resposta reticulocitária” (29) sendo muito usada para se comparar e avaliar a potência dos diversos preparados.

Até agora, falámos apenas dos estratos hepáticos. É preciso lembrar-se que quando se administra ferro, também se obtém uma resposta reticulocitária; não querendo isto dizer que o ferro é que produz os glóbulos, ele apenas entra na constituição da hemoglobina. A resposta reticulocitária neste caso é explicada não só pela provável ação excitante do ferro como também pela introdução no organismo, devido à melhora do estado geral, de fatores de maturação para a hematopoiése, substâncias estas deficientes anteriormente, devido a causas várias consequentes aos estados anêmicos (gastrites, hipo ou acloridria, perturbações gastro intestinais, anorexia, hipoalimentação,

etc.). De modo que a administração exclusiva de ferro é o suficiente para melhorar as condições gerais do indivíduo e desse modo suprir o de outros materiais acessórios que são introduzidos no seu organismo com a própria alimentação.

Teremos a oportunidade de voltar sobre esse ponto quando discutirmos o assunto dos medicamentos muito bem rotulados pelos autores americanos de "shot-guns".

A intensidade da resposta reticulocitária está na razão inversa do número inicial dos glóbulos vermelhos: — assim, quanto menor o número de glóbulos inicial, maior será a resposta reticulocitária.

Fáto interessante é o seguinte: muitas vês pode-se suspeitar da existência de hemorragias ocultas pela contagem dos reticulócitos no sangue periférico. Assim, esse método pode ser uma boa pista diagnóstica para muitos processos do tubo digestivo como úlceras gastro duodenais, verminóses, retites ulcerativas, etc. etc..

Alem desses dados importantes que nos podem oferecer os reticulócitos podemos ainda, por meio deles, nos certificar da eficiência ou não de um tratamento antianêmico administrado.

Visto assim alguma coisa que se refere aos reticulócitos passaremos à fase seguinte: a das hemátias.

A eritropoiese segundo está afirmado, é intravascular e o que se observa em cortes histológicos é que as células, à medida que vão evoluindo para as formas mais adultas vão se colocando na periferia dos capilares sinusoidais dos órgãos hematopoiéticos e depois, por um mecanismo de que pouco se sabe a respeito, são lançados para o sangue periférico onde vão desempenhar a sua missão. Porque normalmente não são lançados no sangue circulante as hemátias nucleadas não se sabe com certeza. O que se verifica é o seguinte: todas as vês que a medula óssea fôr solicitada de uma maneira muito intensa, de modo que não consegue suprir as necessidades, ela lança na corrente circulatória hemátias jovens, mas fáto interessante, nunca lança de uma maneira desordenada fisiologicamente falando, quer dizer, nunca encontramos, por exemplo, eritroblastos basófilos sem se encontrar as fases mais adultas em primeiro lugar. Isto significa que o lançamento na corrente sanguínea segue uma hierarquia relativamente aos estádios evolutivos. É a esse fenomeno que os autores americanos chamam de "resposta escalonada".

Dissémos anteriormente, "fisiologicamente falando" porque em estádios em que a resposta não é normal (eritremias, eritroleuceemias, anemia aplástica) não existe esta reação ordenada.

Lançados os eritrocitos na corrente circulatória vão eles desempenhar a sua função principal que é o transporte de oxigênio aos tecidos.

É pelo exame do tamanho, conformação, coloração desses elementos do sangue periférico que tiramos conclusões sobre os estados anêmicos e suas prováveis causas.

O que descrevemos até agora foi a eritropoiese normal. A falta ou deficiência daqueles fatores já referidos é que irão produzir modificações na eritropoiese cuja repercussão no sangue periférico é a anisocitose (diferença no tamanho das hemátias), poiquilocitose (diferença de forma), policromatofilia (mudança de coloração), macrocitose (aumento do diâmetro médio das hemátias, devido a uma deficiência ou falta do F. M. E.), microcitose (diminuição do diâmetro médio), corpos de Howell-Jolly (eliminação incompleta do núcleo), anel de Cabot (restos nucleares), ponteados basófilos (restos cromatínicos), hipocrômia das hemátias (deficiência de hemoglobina e consequentemente do ferro) ou então associação desses diversos achados conforme a causa da anemia. Podemos ter também presença de eritroblastos, etc. (v. fig. pg. 23). Feitas essas considerações a respeito do eritrônio, eritropoiese e fatores que a influenciam passaremos, em seguida, ao estudo das anemias tendo sempre em mente que o nosso estudo será quasi que exclusivamente relativo à parte prática deixando portanto de lado as considerações teóricas a respeito, principalmente, das divisões feitas pelos diversos autores das anemias o que viria trazer uma enorme confusão dificultando assim a nossa tarefa.

Com um estudo e um apanhado geral sobre a divisão das anemias de um ponto de vista prático veremos que a adotada por nós não só é muito fácil como também para os médicos não especializados serve de um ótimo guia principalmente para o tratamento das mesmas. É claro que a divisão que iremos fazer é muito falha, pois fica de lado grande parte das anemias cuja patogenia está bem esclarecida, mas como nesse trabalho procuramos não somente tratar das anemias mais comuns como também queremos discutir quasi que exclusivamente as anemias hipocrômicas, é que deixaremos de parte as outras.

Definimos a anemia como um deficit funcional do eritrônio, isto é, anemia são todos aqueles estados sanguíneos em que ha diminuição ou da taxa de hemoglobina ou dos glóbulos vermelhos ou de ambos. Assim poderemos ter estados anêmicos em que ha ou somente a diminuição da taxa de hemoglobina ou somente do número dos glóbulos vermelhos.

Diferença importante que devemos fazer para que não possamos considerar um estado como anêmico quando na realidade não o é, é com as volemias, isto é, aumento da quantidade de plasma circulante como acontece na gravidez, molestias cardíacas, nefropatias, etc. Nesses estados existe aumento da quantidade total de líquido circulante e no entanto não ha diminuição do número de glóbulos vermelhos nem da hemoglobina totais. Entretanto, si fizermos a contagem encontraremos diminuição de ambos. O contrário também pode ser verificado, isto é, quando ha grande desidratação do individuo como sóe acontecer nas diarreias, vômitos, suores intensos, febre, etc., a quantidade percentual de hemoglobina e o número de hemátias por milímetro cúbico é maior do que o normal ao passo que se considerarmos o volume total do sangue circulante veremos que se man-

tem normal. Estes estados comumente são confundidos com outros em que existe na realidade aumento desses elementos constituindo as poliglobulias, por exemplo. Seria interessante mencionarmos agora alguns termos não muito usados por motivos que logo veremos mas cujo conhecimento não é de todo inútil:

- 1) oligoemía: redução da quantidade total de sangue,
- 2) oligocitemía: redução do número total de glóbulos vermelhos,
- 3) oligocromemía: redução da quantidade total de hemoglobina do organismo.

Esta terminologia é muito pouco usada como dissemos porque raramente, para os estudos clínicos, mede-se a quantidade total do sangue circulante mas sim a quantidade de hemoglobina e número de glóbulos vermelhos em uma unidade de volume (100 cc. de sangue e milímetro cúbico respetivamente).

Vários são os pontos de vista sob os quais os diferentes autores classificam as anemias. Entretanto, adotaremos apenas a classificação mais simples, a morfológica que embora falha e não conter um certo número de anemias, nos dá ótimas informações quanto ao tratamento e é acessível a qualquer médico não especializado.

Esta classificação baseia-se em 3 dados:

- 1) tamanho das hemátias (dado pelo seu diâmetro médio)
- 2) porcentagem de hemoglobina
- 3) valôr globular, também chamado índice colorimétrico ou V. G. obtido partindo-se dos dois primeiros dados.

Normalmente as hemátias tem de diâmetro médio 7,2 a 7,8 micra. As hemátias com valôres acima são consideradas macrocíticas e abaixo, microcíticas. Esses números podem ter variações com a idade, sexo, variações diurnas cujo conhecimento é de pouco valôr para nós, no momento. A hemoglobina normalmente existe em média 14,5 grs por 100 cc. de sangue. A esse valôr médio normal os autores convencionaram chamar 100% e que corresponde a 105% na escala de Haldane e 85% na escala de Sahli o que nos mostra que 100% é um número abstrato cuja consequência veremos daqui ha pouco. Normalmente existe como termo médio, 5.000.000 de hemátias por milímetro cúbico havendo variações individuais e quanto ao sexo.

Pois bem, o V. G. nada mais é que a relação entre a porcentagem de hemoglobina e o número de hemátias em centenas de milhares multiplicado por 2. Portanto, si 5.000.000 é considerado 100% do normal ($50 \times 2 = 100$) e 14,5 grs de hemoglobina é considerado

$$100\% \text{ do normal o V. G. será: } \frac{100}{50 \times 2} = \frac{100}{100} = 1 \text{ isto é, o V. G.}$$

é igual a 1. Ora, podemos verificar que estamos fazendo a relação entre duas quantidades arbitrárias e variáveis e conseqüentemente o quociente será também variável. Entretanto, embora seja um valor variável fornece-nos dados importantes e por esse motivo conservamo-los.

Quando o V. G. é igual a 1 dizemos que a hemátia é normocrômica, quando menor hipocrômica e quando maior hiperocrômica. O termo hiperocrômica só pôde ser aceito com reservas pois uma hemátia só pôde conter hemoglobina até a sua saturação cujo valor será 1., seria pois absurdo dizer que a hemátia contém mais hemoglobina que a sua própria saturação. O que sucede é o seguinte: quando uma hemátia tem um V. G. maior do que 1 é porque ela é macrocítica, quer dizer, maior do que o tamanho normal e conseqüentemente si a sua saturação de hemoglobina fôr completa forçosamente ela conterá mais hemoglobina do que uma hematia normal. Nunca temos V. G. maior do que 1 quando a hematia fôr normocítica (salvo as anemias esferocíticas em que todos os diâmetros da hemátia estão aumentados). Em resumo, quando dizemos que uma hemátia é hiperocrômica queremos com isto dizer que contém hemoglobina em maior quantidade do que uma hemátia normal, porem não está supersaturada pois fisiologicamente é impossível uma saturação aumentada (29).

De acôrdo então com o critério do V. G. poderemos dividir as anemias em hiperocrômicas, normocrômicas, ou hipocrômicas conforme o V. G. fôr, respectivamente, maior, igual ou menor do que 1.

O segundo critério é o do diâmetro médio das hemátias. Podemos, em linhas gerais dizer que o tamanho das hemátias para maior é condicionado pela deficiência ou falta de F. M. E. O tamanho para menor é devido a outras causas que não nos interessam no momento (adaptação, por parte da medúla, do continente ao conteúdo (Hb)). A deficiência do F. M. E. verifica-se por diversas causas cujas principais são:

1) ausência de fatôr extrínseco; hipoalimentação, perturbações do aparelho digestivo que impedem a sua absorção.

2) ausência de fatôr intrínseco; gastrites, cancer do estômago ou qualquer outra causa que impeça a sua fabricação pela mucósa do estômago e duodeno (40).

3) presença de fatôr in e estrínseco e F. M. E. mas deficiência de armazenamento do último por perturbações hepáticas (cirroses, cancer do fígado etc.) (41).

4) presença de F. M. E. no fígado mas deficiência de aproveitamento desse princípio por parte da medúla óssea (anemia acréstica segundo a denominação de ISRAELS e WILKINSON) (31).

5) gravidês: provavelmente por retirada, por parte do feto, de todo o F. M. E. existente no fígado materno que não recebe a quantidade suficiente para si e para o futuro filho.

O tamanho da hematia (continente) e a quantidade de Hb (conteúdo) são condicionados por dois fatores independentes do ponto de vista fisiológico: um não age no outro setor. Este fato tem importância grande do ponto de vista prático para a compreensão da patogenia e tratamento das anemias.

De acordo com o diâmetro das hemátias dividimos as anemias em macrocíticas, normocíticas conforme o diâmetro médio das hemátias for, maior, igual ou menor respectivamente, que o diâmetro normal.

Em resumo, de acordo com a quantidade de Hb teremos as anemias hiperocrômicas, normocrômicas e hipocrômicas e de acordo com o diâmetro médio, macrocíticas, normocíticas e microcíticas.

Poderemos ter associação desses dois fatores e de acordo então com esse fato é que dividimos as anemias em:

Normocíticas	{	normocrômicas hipocrômicas
Macrocíticas	{	hipercrômicas normocrômicas hipocrômicas
Microcíticas	{	normocrômicas hipocrômicas

Trataremos somente das anemias hipocrômicas, ferroprivas, cujo V. G. é portanto, menor do que 1. Citaremos as suas causas principais e em seguida, cogitaremos do seu tratamento.

Das causas mais comuns das anemias hipocrômicas poderemos citar:

Hipoalimentação: pequena ingestão de alimentos, deficiência endocrina, utilização deficiente dos alimentos.

Intoxicação aguda e crônica: — saturnismo.

Processos infecciosos agudos, supurativos: pneumonia, septicemia, reumatismo poli articular agudo, abscesso pulmonar, etc. etc.

Processos crônicos: reumatismo crônico, nefrite crônica, endocardite, tuberculose, sífilis, etc.

Hemorragias crônicas: úlceras gastro duodenais, retites ulcerosas, etc.

Hemorragia aguda. trauma, metropatia hemorrágica, etc.

Verminoses: anquilostomose, botriocefalose, etc. etc.

O tratamento desses diferentes tipos de anemia, é sempre o mesmo isto é, administração de ferro.

TRATAMENTO

É comum na prática administrar-se extrato hepático para o tratamento das anemias hipocrômicas. Teoricamente é um dos meios de tratamento pois o fígado além do F. M. E. contém, ferro, vitaminas, aminoácidos indispensáveis à eritropoiese. Dizemos teoricamente por-

que na prática, verifica-se que, pelo menos em 95% dos casos de anemias hipocrômicas, somente o tratamento marcial é o suficiente. As únicas exceções em que a ferroterapia é sem valôr na anemia hipocrômica são a anemia de Cooley (anemia do Mediterrâneo) e a anemia produzida em cães pela avitaminose B₆ (32).

Compreende-se que o extrato hepático seja útil ao tratamento das anemias hipocrômicas, mas de outro lado o tratamento bem orientado somente com o ferro melhora as condições gerais do doente e com esta melhora o organismo recebe pela alimentação todas as outras substâncias indispensáveis à eritropoiése que por ventura falem nesses estados anêmicos devido a hipoalimentação. O fígado contém, também, a fração de Whipple além do ferro e outros fatores já assinalados. Essa fração age exclusivamente sobre as anemias hipocrômicas. Pois bem, na preparação do extrato hepático ha precipitação desse princípio ficando praticamente nula a ação desse extrato de fígado sobre a anemia hipocrômica. Além disso pouco se sabe a respeito desse princípio antianêmico porquanto ha autores que afirmam ser a sua ação sobre as anemias hipocrômicas, devida exclusivamente ao seu conteúdo em ferro ao passo que os outros autores atribuem o seu efeito à própria fração de Whipple.

De um modo ou de outro os extratos hepáticos não tem ação sobre as anemias hipocrômicas, ou si tiverem é pequena, o que não justifica o seu emprego no tratamento dessas anemias a não ser em casos especiais. Além disso raramente encontramos deficiência de F. M. E. nas anemias hipocrômicas sendo essa outra razão que não justifica o uso desse extrato no tratamento dessas anemias.

A administração de vit. C. cujo valôr já discutimos, vit. B₆ e outros fatores juntamente com o ferro é outro procedimento que não tem muito fundamento pois como dissémos, a propria melhora do estado geral do doente quando submetido ao tratamento marcial, faz com que ele, por uma melhor alimentação, principalmente si cientificamente orientada, introduza no seu organismo não só os fatores já assinalados como também outros provaveis que não conhecemos presentemente.

Tem muita razão Wintrobe quando discute a questão de muitos medicamentos que contêm um grande numero de fatores para a hematopoiese e cujo preço é exorbitante ficando o preço do tratamento fóra do alcance de muitas bolsas. WINTROBE chama a esses produtos "shot-guns" (25) quer dizer, remédios cuja ação é comparada a um tiro de espingarda que tendo muito chumbo um destes atingirá de uma maneira ou de outra o alvo.

Além disso, essa prática não é útil porque si houver necessidade maior de um dos elementos constituintes do preparado esse elemento aí se acha em tão pequena quantidade que não supre as necessidades do caso, pois as doses poderão não estar no seu ótimo terapêutico. O resultado, diz WINTROBE, é grande dispêndio monetário e de tempo

do paciente e descrédito do médico. A administração, por exemplo, de ferro necessario dado sob essa fórmula de "shotgun terapia" custará ao paciente cerca de 30 vêses mais do que si lhe fôr dado sómente o ferro de que ele necessita.

Interessante é o gráfico mostrado por WINTROBE e que reproduzimos aqui. Como se vê, o custo de uma "shot-gun" terapia chega a \$1.20 por dia.

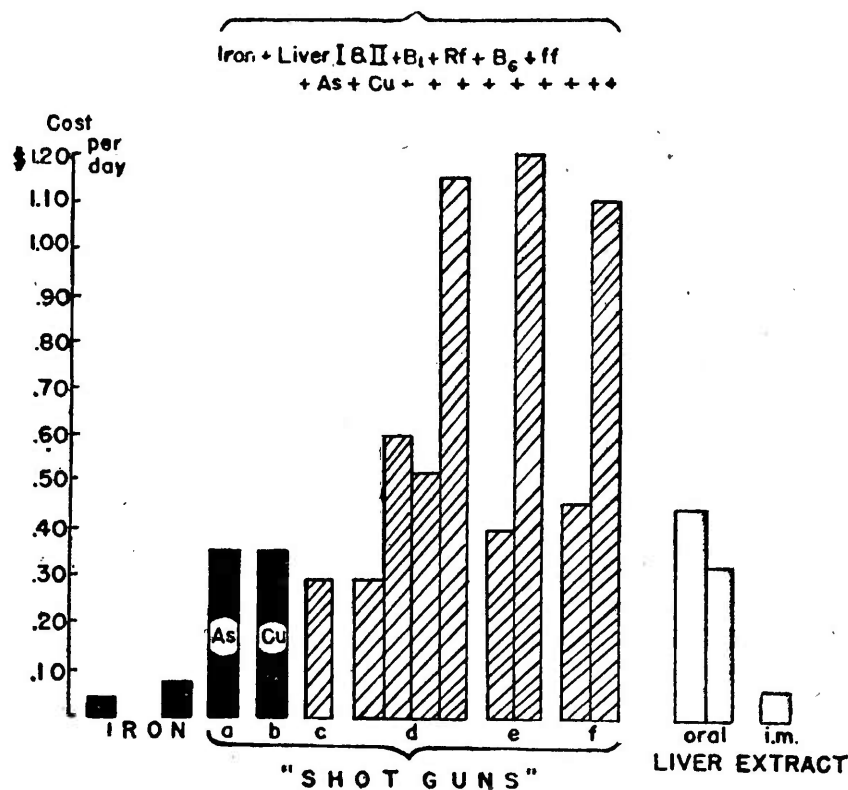


FIG. 52.—Comparison of the cost per day to the patient of adequate doses of iron given as simple ferrous sulphate (first black column), ferrous sulphate under a trade name (second black column) and in various iron preparations containing arsenic, copper, other minerals, liver extracts, gastric mucosa and vitamins. The cost of treatment in pernicious anemia by the use of acceptable liver extracts given orally and parenterally is also compared.

Portanto, um pequeno esforço por parte do médico aumentará o seu crédito perante o paciente como também aliviará o mesmo de uma despesa grande e relativamente desnecessária.

Basta administrar ferro sómente e o tratamento dietético adequado para suprimos o doente de outros fatores que por ventura o caso necessite (diétas com proteínas animais, frutas, vegetais verdes, etc.). Orientada nesse sentido, a terapêutica das anemias tornar-se-á facil, econômica, mais rápida e proporcionará maior satisfação ao médico e doente. Si nas anemias hipocrômicas existe baixa de Hb, si esta é uma das causas principais da queda do estado geral (hipooxidação dos tecidos, fraqueza, anorexia, etc.) e ainda mais si a Hb contem na

sua molécula o ferro como um principal elemento, é justo que façamos o tratamento marcial, pois, os outros elementos da molécula de Hb ou já existem no organismo ou serão introduzidos pela alimentação mesmo não cientificamente orientada.

Vejam agora o tratamento das anemias hipocrômicas, ferro-privas, deixando de lado a discussão dos outros constituintes úteis à hematopoiese que, como dissemos, poderão ser incorporados à terapêutica mediante uma dieta bem orientada.

Ferro: Desde o tempo de Hipócrates são empregados os sais de ferro para o tratamento das anemias. A ferroterapia originou-se de uma prática antiga em que os doentes bebiam água na qual tinha sido mergulhada uma espada e aí permanecia até oxidar-se. SYDENHAM (25) há 300 anos introduziu o ferro na prática médica para o tratamento da clorose da histeria”.

A terapêutica pelo ferro foi desacreditada no período de 1890 a 1920 quando BUNGE afirmou que somente as formas orgânicas de ferro eram ativas.

Devemos posteriormente a LICHTENSTEIN e MENLENGRACHT (33) a ressurreição da terapêutica marcial sob a forma de ferro inorgânico, e a ABDERHALDEN (30) que também achou que o ferro inorgânico era eficaz sobre a hematopoiese.

Este metal foi considerado como fator importante na hematopoiese desde MENGHINI (30) que, em 1747 descobriu esse elemento no sangue.

Metabolismo do ferro: A molécula de Hb é formada de uma parte constituída por 4 núcleos pirrólicos com um átomo de ferro ligados com uma proteína — globina —. Não quer isto dizer que o organismo somente utilize o ferro para a formação da Hb pois 5 a 10% do ferro total existente no organismo entram na constituição de certos enzimas respiratórios e outras substâncias biologicamente ativas.

Absorção do ferro: A absorção do ferro se dá principalmente no duodeno e na primeira porção do intestino delgado. Segundo alguns autores, dar-se-ia também no estômago. Ele é quase que inteiramente escretado pelas fezes (35). Do intestino, onde ele é absorvido, é pela circulação portal e linfáticos levado ao fígado e ganglios linfáticos mesentéricos. Ele se acumula no fígado e daí é cedido, à medida das necessidades. Parece provado que o baço é sede do reservatório somente para o ferro proveniente da degradação da Hb dos glóbulos vermelhos pois quando se administram compostos de ferro à animais anêmicos, e com dietas desprovidas de ferro (36) verifica-se que em 1. lugar ha armazenamento desse metal no fígado e somente mais tarde, quando a Hb volta aos seus valores quasi normais é que se encontra siderose no baço.

Quanto à forma sob a qual os compósitos de ferro são mais absorvidos parece de acordo os autôres que é sob a fórmula de compósitos ferrosos sendo os férricos menos absorvidos. Já STARKENSTEIN dividindo os preparados de ferro em 5 grupos, afirmava que somente os sais ferrosos eram ativos. O ferro para ser absorvido deve ser solúvel perfeitamente, facilmente ionizável, e ultra filtrável, propriedades essas que apresentam os sais ferrosos.

Vários fatores influem sobre a absorção do ferro: — vejamos os fatores que auxiliam ou facilitam a absorção do ferro: —

Quasi todos os sais de ferro têm a sua absorção facilitada pelo meio ácido. — (48-49). Assim, alimentando-se (37) animais com regime de Sippy, alcalino, e com uma dieta rica em ferro, ha pequena absorção desse metal (controlada pela resposta reticulocitária) que é aumentada quando se passa ao regime ácido. Do mesmo modo a hipo ou a acloridria que geralmente acompanha ou é mesmo a causa de muitas anemias é um fator que prejudica a absorção do ferro. Nesses casos a administração de ácido clorídrico melhora a absorção do metal. Admitem os autôres que o ClH do suco gástrico combina-se com o ferro formando cloreto ferroso facilitando a sua absorção, provavelmente pela solubilidade maior desse sal ferroso e ionização maior.

LINTZEL (38) mostrou que os sais férricos e não os ferrosos formam complexos com as proteínas e açúcares de modo que no trato gastro intestinal eles formariam estes mesmos complexos com o mucus e proteínas não desintegradas tornando-se não absorvíveis. Devemos notar entretanto que embora haja esta combinação existe no trato gastro intestinal uma baixa tensão de oxigênio e presença de muitas substâncias facilmente oxidáveis que tornariam os compósitos férricos em ferrosos facilitando assim a sua absorção.

A clorofila e os pigmentos biliares também favorecem a absorção do ferro.

Dos fatores que prejudicam a absorção do ferro poderemos citar em primeiro lugar a relação Ca/P. ORTEN (30) em experiências realizadas em ratos mostrou que quando havia um excesso de fósforo na alimentação desses animais este combinava-se com o ferro precipitando-o e desse modo evitava a sua absorção. Bastava acrescentar a essa dieta com excesso de fósforo uma certa quantidade de carbonato de cálcio de modo a tornar a relação Ca/P normal, para que o ferro fosse utilizado. Concluiu esse autor que o importante para que se processe uma hematopoiese normal é a relação Ca/P normal ou então a presença de algum fator na dieta que impeça a combinação do fósforo com o ferro. DEOBALD e ELVEHJEN (39) chamam a atenção sobre as grandes doses de ferro para o tratamento das anemias podendo nestes casos haver uma perturbação na utilização do fósforo.

Outro fator que influe sobre a absorção do ferro é a deficiência da vitamina A, mas neste caso parece provável que a causa primária

é o estado infeccioso que geralmente acompanha esta avitaminose A que impede a absorção.

Fator importante também que inflúe sobre a absorção é a dose empregada para o tratamento das anêmias. Do ferro ingerido, mais ou menos, 5 a 35 % é utilizado para a produção de hemoglobina sendo esta porcentagem de utilização tanto maior quanto menor a dosagem utilizada. Esta dosagem mínima tem um limite em que a absorção é máxima. Infelizmente não podemos saber qual seja, devido á diferente suscetibilidade individual.

Numa série de conferências sobre a terapêutica das anemias realizada pelos membros do Departamento de Farmacologia e Medicina de Cornell University Medical College and New York Hospital (42-43-44-45), mostrou-se que, por exemplo, quando se administrava 108 mmgrs. de ferro por dia sob a forma de gluconato ferroso a utilização era de 37 % mas quando a dose era duplicada a utilização passou a 17 %, portanto menos que a metade, fato esse que confirma o que acabamos de dizer.

Além da maior porcentagem de utilização varias outras vantagens apresentam as doses menores, principalmente:

- 1) Economía do tratamento.
- 2) Com as pequenas doses, após as refeições, evita-se em grande parte a gastrite e as perturbações intestinais (vômitos, diarréas) que se verificam com as grandes doses o que torna depois impossível a continuação do tratamento.

Costuma-se objetar às pequenas doses dizendo que produzem constipação. Ora, com pequenas doses usadas por nós (no maximo 1,5 grs. de ferro reduzido pelo hidrogênio para os adultos e 0,75 para as crianças) e que será assunto de uma nossa proxima publicação, sómente em pequenissima porcentagem verificamos prisão de ventre que entretanto, dura 2 a 3 dias sómente, voltando o intestino ao seu ritmo normal com a continuação do tratamento. Além disso deve-se notar que a suscetibilidade individual varia muito de modo que esse inconveniente é facilmente afastado procurando-se uma dose ótima. Com as doses altas difficilmente pode-se remediar o inconveniente da diarréia e convencer o paciente para a continuação do tratamento.

Aconselha-se começar com doses menores e subir gradativamente até a dose que se deseja.

Do ferro absorvido uma parte é utilizada para a formação da hemoglobina quando necessario e o restante ou pelo menos, uma grande parte é armazenada no fígado, baço, rins e em todas as células do organismo. A hemoglobina dos músculos (miohemoglobina) e o ferro das células dos tecidos não são utilizados para a formação da

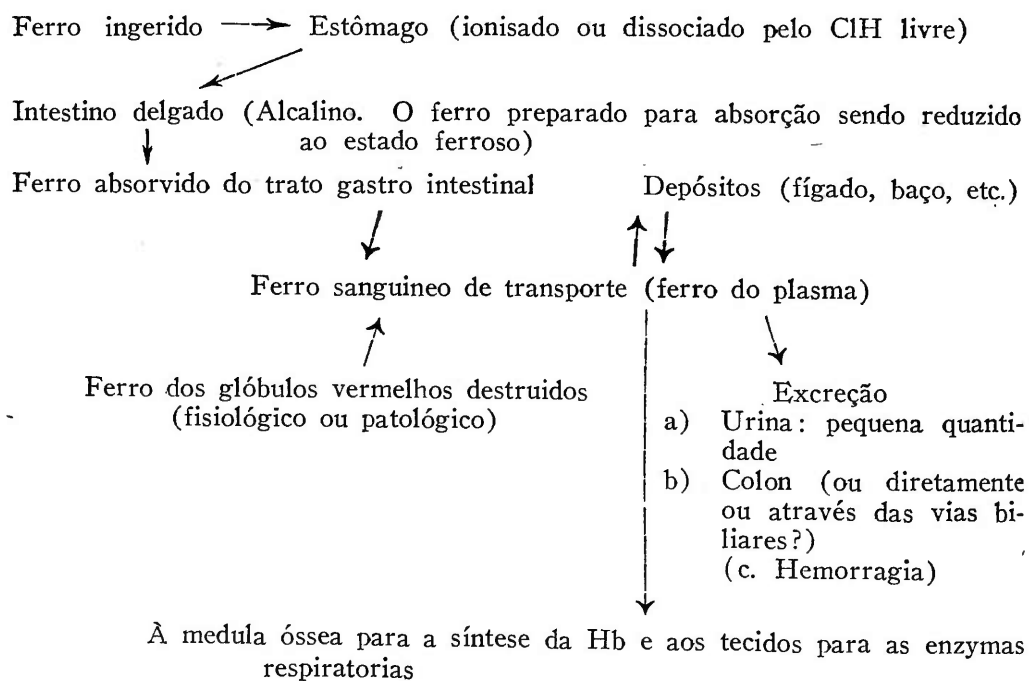
hemoglobina quando o organismo necessita, qualquer que seja o grão de anemia.

Provavelmente sómente o ferro do fígado, baço e medula óssea são aproveitados para esse fim.

Como sabemos, constantemente em nosso organismo ha destruição de glóbulos vermelhos principalmente pelo S. R. E. do baço e fígado e o ferro da Hemoglobina é novamente aproveitado havendo provavelmente uma pequena perda que é eliminada através do intestino e dos rins, advindo daí a necessidade de sua ingestão diária para suprir as necessidades orgânicas principalmente quando se trata de organismo em crescimento ou de mulheres (devido ao período menstrual).

Avalia-se mais ou menos em 10 a 80 mmgrs a quantidade diária de ferro necessaria para o organismo. Segundo HEATH as mulheres necessitam 4 vezes mais ferro que os homens. Para as crianças avalia-se em 0,76 mmgrs por quilo de peso corporal.

Reproduzimos em seguida o esquema muito ilustrativo do metabolismo do ferro retirado do livro de Wintrobe:



Instituído o tratamento marcial o resultado terapêutico é controlado pelo aumento do teor hemoglobínico e pela resposta reticulocitária que é tanto maior quanto mais baixa fôr a taxa de hemoglobina inicial, isto é, a resposta reticulocitária está na razão inversa da taxa de hemoglobina inicial. O máximo de resposta reticulocitária que se obtém com um tratamento adequado pelo ferro verifica-se do 4.º ao décimo dia após iniciado o tratamento sendo que depois de atingir o

máximo vai declinando a porcentagem de reticulócitos à medida que sobe o teor hemoglobínico.

Considera-se ótimo tratamento marcial quando a hemoglobina subir durante as primeiras semanas em média, 0,2 a 0,3 grs. por 100 cc de sangue por dia (ou 1,4 a 2,1 %).

Dos compósitos de ferro geralmente usados para o tratamento das anemias trataremos do sulfato ferroso, citrato de ferro amoniacal e ferro redusido pelo hidrogênio.

Sulfato ferroso: Muito usado pelos autôres americanos e atualmente entre nós. É uma forma sob a qual o ferro é facilmente absorvido e com a conveniência de que são usadas doses pequenas podendo-se dar 0,6 a 1,2 grs por dia em tabletes ou em drágeas, (para evitar a sua oxidação muito facil). A sua oxidação produz o sal férrico cuja ação é menor por ser menos absorvível. Com a dosagem indicada de sulfato ferroso obtem-se uma ótima resposta reticulocitária e uma melhora da anemia, rápida.

Citrato de ferro amoniacal: Os autôres são partidários, de um modo geral, a doses altas desse produto chegando Wintrobe a aconselhar 6 a 8 gramas diárias. Infelizmente não temos experiências com este sal.

Ferro redusido pelo hidrogênio: É o que se acha mais difundido entre nós. Quanto à sua dosagem existem autôres partidários das grandes e outros partidários das pequenas doses. Segundo WINTROBE seriam necessarias para um bom tratamento 4 a 6 gramas de ferro redusido pelo hidrogênio, diariamente, outros autôres aconselham, no mínimo 3 grammas diárias (50). Entretanto, segundo nossa experiência bastam somente 1,5 grs para se obter uma ótima resposta reticulocitária e uma volta rapida da hemoglobina ao seu nivel normal. Com esta dosagem obtivemos casos com 3% de regeneração hemoglobínica média diária tratando-se de casos com 20 a 30% de hemoglobina inicial.

Seria de conveniência a administração de ácido clorídrico juntamente com a terapêutica marcial? Como dissêmos, frequentemente a hipo ou acloridria acompanham esses estados anêmicos e portanto o seu emprego é rasoavel. Segundo nossa opinião e como temos observado, dever-se-ia empregar o ácido clorídrico somente quando se tratasse de casos graves de anemia onde provavelmente já existe acentuada hipocloridria ou mesmo acloridria. Nos outros casos, as pequenas doses, devido à propria irritação da mucosa gástrica pelo ferro, excitariam a mucosa para a produção do ácido clorídrico que por ventura estivesse deficiente.

O ácido clorídrico produzido não só facilita a absorção do ferro como tambem melhora a digestão fazendo com que outros produtos indispensaveis à hematopoiese e introduzidos com a alimentação sejam absorvidos.

Questão importante é a administração do ferro por via parenteral. Por essa via de administração a absorção do ferro é cerca de 30 vezes mais ativa do que a administração por via oral de modo que à primeira vista seria de conveniência o uso dessa via.

HEATH, STRAUSS e CASTLE (46-47) verificaram que 1.000 mmgrs. de ferro sob a forma de citrato de ferro amoniacal dado por boca eram equivalentes a 32 mmgrs. quando por via parenteral.

Esta via entretanto apresenta certos inconvenientes:

1) As injeções são muito dolorosas, irritantes podendo até provocar necrose do tecido.

2) É um tratamento incômodo devido à necessidade de injeções.

3) Póde produzir sintômas tóxicos quando injetada a dóse necessaria (palpitações, sensação do calôr, náusea, vômitos, taquicardia, pressão precordial, etc., etc.).

4) A dóse terapêutica ótima é muito proxima da dóse tóxica.

Aconselha-se esta via apenas para os casos em que houver hipersensibilidade do indivíduo mesmo às pequenas doses dadas por via oral, occorrendo essa raríssima.

A associação do estráto hepático ao ferro só é indicada naqueles casos em que houver deficiência de F. M. E. ao lado da deficiência de hemoglobina, isto é, naqueles de anemía macrocítica hipocrômica.

BIBLIOGRAFIA

- 1 — BOYCOTT, A. E. — Pathology of the blood. Chapter II in Text book of General Pathology edited by M. S. Pembrey and J. Ritchie, Longmans Green and Co. New York, 1913 em Castle and Minot.
- 2 — WITTS, L. J. — The pathology and treatment of anaemia. Lancet, 1932, I, 495, 540, 601, 653 em Castle e Minot.
- 3 — NEUMANN, E. — Zembrabl f. d. med. Wiss. 1882, 321 em Varela.
- 4 — PONFIK, E. — Virch Arch., 56, 536 em Varela.
- 5 — FERRATA, A. — Le emopatie; Società Editrice Libreria Milano 1932 — 2.^a edição. Vol. I, parte I.
- 6 — FERRATA, A. — Le emopatie Società Editrice Libreria Milano 1933 — 2.^a edição. Vol. I, parte II.
- 7 — NAEGELI, O. — Tratado de Hematologia clinica Editorial Labor S. A. 1934. Tradução da 5.^a edição alemã.
- 8 — SABIN; DOAN; CUNNINGHAM — em DOWNEY, H. — Handbook of Hematology. New York, Paul B. Hoeber, Inc, 1938.
- 9 — VARELA, M. E. — Hematologia Clinica. El Ateneo, Buenos Ayres 1941.
- 10 — MURPHY, W. P. — Anemia in Practice — Pernicious Anemia. W. B. Saunders Company, 1939 Philadelphia and London.
- 11 — MATTAR, E.; ALMEIDA, S. S.; RUSSO, E. M.; JANNINI, P.; CHAPCHAP, A. — Estudos de Hematologia Infantil. (Premio Alvarenga 1941). No prelo.
- 12 — PICCALUGA, F. e HERLITZHA, L. — Las anemias por carencia nutritiva y su tratamiento, con especial referencia a la hepatoterapia. Revista Medica Latino Americana — XXVI — 303 — Dez. 1940.
- 13 — INTROZZI, FIESCHI — La biopsia del midollo osseo — 1939.
- 14 — FROST, D. V. ELVEHJEN, C. A. and HART, E. B. — Iron utilization in Dogs on Milk Diets. Journ. Nutr. 19, 311, 1940 em Wintrobe

- 15 — ELVEHJEN and SHERMANN — J. Biol. Chem. 98 — 309, 1932 em Mc Collum.
- 16 — WALTNER and WALTNER — Klin. Wchnsch., 8, 313, 1929 em Mc Collum.
- 17 — BARRON and BARRON — Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 35, 407, 1936 em Mc Collum.
- 18 — FROST, D. V.; ELVEHJEN, C. A. and HART, E. B. — Study of Need for Cobalt in Dogs on Milk Diets. Journ. Nutr. 21, 93, 1941.
- 19 — ORTEN — Am. J. Physiol. 114, 414, 1936 em Mc Collum.
- 20 — ORTEN — Amino acids and Hemoglobin Production in Anemia. Jour. Exper. Med. 71, 569, 1940 em Wintrobe.
- 21 — METTIER, S. R., MINOT G. R. and TOWNSEND W. C. — Scurvy in adults; Especially the effect of good rich in vitamin C on blood formation. Jour. Am. Med. Assoc. vol. 45, 1089, 1930.
- 22 — CRANDON J. H., LUND C. C. and DILL D. B. — Experimental Human Scurvy New England Jour. Med. 353, 1940 em Wintrobe.
- 23 — LOZNER, E. L. — Studies on Hemoglobin Regeneration in Patients with Vitamin C deficiency, New England Jour. Med. 224, 265, 1941 em Wintrobe.
- 24 — STREET, H. R.; COWGILL, G. R. e ZIMMERMANN, H. M. — Some Observations of Vitamin B₆ Deficiency in the Dog. J. Nutr. 21, 275, 1941.
- 25 — WINTROBE, M. M. — Clinical Hematology. Lea & Febiger — Philadelphia — 1942.
- 26 — BARKER, W. H. and MILLER, D. K. — Clinical Observations on the Whipple liver Fraction (Secondary anemia fraction), Am. Jour. Med. Sc. 195, 3, 792, 287 March 1938.
- 27 — RUSSO, E. M., JANNINI, P. — As plaquetas e os reticulocitos no sangue periferico do recém-nascido e do lactente normais. Pediatria Pratica — XII — Maio-Junho 1941 — Fasciculo III.
- 28 — ISAACS, R. and FRIEDMAN, A. — Standards for Maximum Reticulocyte Percentage After Intramuscular Liver Therapy in Pernicious Anemia. Am. Jour. Med. Sc. 196, 718, 1938.
- 29 — WHITBY, L. E. H. and BRITTON, C. J. C. — Disorders of the Blood. J & A Churchill — London Third Edition.
- 30 — MC COLLUM, E. V.; ORENT, E.; KEILLES and HENRY G. DAY — The Newer Knowledge of nutrition. Fifth edition, Rewritten. The Macmillan Company — New York 1940.
- 31 — ISRAELS, M. C. G. and WILKINSON, J. F. — Achrestic Anemia: Quart. Jour. Med. 5, 69, 1936. Ibid 9, 163, 1940 em Wintrobe.
- 32 — FONTS, P. J.; HELMER, O. M. and LEPKOVSKY, S. — Nutritional Microcytic Hypochromic Anemia in Dogs Cured With Crystalline. Factor I. Am. Jour. Med. Sc. 199, 163, 1940.
- 33 — HADEN, R. L. — Historical Aspectos of Iron Therapy in Anemia. Jour. Ame. Med. Assoc. 111, 1059, 1938.
- 34 — ABDERHALDEN — Ztschr. f. Biol. 39, 193, 483, 1900 em Mc Collum.
- 35 — BARR — Modern Medical Therapy in General Practice. Vol. I. The William & Williams Company, 1940 Baltimore.
- 36 — SCHMIDT — Der Einfluss Eisenarmer und Eisenreicher Nahrung auf Blut und Korper Fischer, Jena 1928.
- 37 — KELLOG, F. and METTIER, S. R. — Effect of Alkaline Therapy for Peptic Ulcer on Utilization of Dietary Iron in the Regeneration of Hemoglobin. Arch. Int. Med. 58, 278, 1936.
- 38 — LINTZEL — Ergebn d. Physiol. 31, 844, 131 em Mc Collum.
- 39 — DEOBALD and ELVEHJEN — Am. Jour. Physiol. 11, 118, 1935 em Mc Collum.
- 40 — GOLDHAMER, M. S. — Macrocytic Anemia in Cancer of the Stomach, apparently due to Lack of Intrinsec Factor — Amer. Jour. Med. Sc. 195, 790, Janeiro 1938.
- 41 — SCHIFF, L., RICH, M. L. SIMON, S. D. — The "Hematopoietic Principle" in the Diseased Human Liver: Am. Jour. Med. Sc. 196, 3, 798, 313, Set. 1938.

- 42 — Conferences on Therapy: Therapy of Blood Disorders VI — Pernicious and Other Macrocytic Anemia. Jour. Am. Med. Assoc. 115 — 1 — July 6 — 39 — 1940.
- 43 — Idem I — Iron Therapy: 114 — 22 — June I — 2.207 — 1940.
- 44 — Idem II — The use of Iron and Other Metals. 114, 23, June 8, 2.301 — 1940.
- 45 — Idem V — Microcytic Anemia 114, 26, June 29, 2.544, 1940.
- 46 — HEATH, C. W. and PATEK, A. J. — The Anemia of Iron Deficiency, Medicine, 16, 267, 1937 (Bibliography) em Wintrobe.
- 47 — HEATH, C. W., STRAUSS, M. B. and CASTLE, W. B. — Quantitative Aspects of Iron Deficiency in Hypochromic Anemia. Jour. Clin. Invest. 11, 1.293, 1932 em Wintrobe.
- 48 — CANTAROW, A. and TRUMPER, M. — Clinical Biochemistry. W. B. Saunders Company. Philadelphia and London, 1939.
- 49 — POVOA, H. — Sangue e Metabolismo. Editora Scientifica — Rio de Janeiro, 1940.
- 50 — CORRÊA, J. B.; CRUZ, L. e BARROS NETTO, J. B. M. DE — O ferro reduzido no tratamento das anemias secundarias. Rev. Assoc. Paul. Med. 1(1):40-48, Jan. 1932
- 51 — ORIA, J. — Baço Myeloide e Megacariocito do "Genathra". Anais da Fac. Med. da Univ. S. Paulo. Vol. 17. Tomo I, pg. 139, 1941.

Dr.
Mozart Tavares de Lima Filho

Diretor Clínico do Sanatorio Ebenezer

TRATAMENTO DA TUBERCULOSE

•

Vila Capivari
Campos de Jordão

Gengivas doentes?

"PYORRHON"

**Dá saúde ás gengivas, porque é remédio e...
é dentifricio**